

論文内容の要旨

論文提出者氏名 加奥 節子

論文題目

Sonographic and pathologic image analysis of pure mucinous carcinoma of the breast

論文内容の要旨

近年、超音波診断法はその目覚ましい進歩により、腫瘍の診断に必要な不可欠な検査法となっている。乳癌の超音波診断においては、良悪性の鑑別にとどまらず、腫瘍の詳細な組織性状までもが把握できる。とくに通常の浸潤性乳癌では、その超音波像から詳細な組織型を推定することも可能である。しかしながら、乳癌の特殊型である粘液癌の超音波像については、その組織性状の推定が困難であることが多い。これは粘液癌が超音波画像上、高い内部エコーを呈し、後方エコーが増強することが多く、低エコーに描出されることの多い通常型の浸潤癌とはエコーパターンが異なるためである。粘液癌は、病理組織学的には癌細胞が産生する粘液に加え、粘液中に浮遊する癌細胞と間質とから構成され、多様な像を呈する。しかしながら、これらの組織成分がどのように内部エコーや後方エコーの形成に寄与するのかは明らかにされていない。そこで本研究では、純型粘液癌の超音波像ならびに病理組織像を各々視覚的評価と定量的評価によって対比し、その超音波画像パターンを組織学的見地から理解することを目的とした。

外科的に切除され病理組織学的に純型粘液癌と診断された 9 例 11 病変を対象として、各々の超音波画像と病理組織像を解析した。超音波画像は同一の装置（HITACHI EUB-7500）および探触子（EUP-L65, 6-14Hz 広帯域プローブ）を用いて同一の条件で撮像し、JPEG 形式で保存した。超音波画像の視覚的評価には、BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) の分類に則って、3 名の読影者が内部エコー（脂肪組織と比較して低、等、高）、形状、境界、後方エコーの評価を行った。超音波画像と病理組織画像の定量的に解析は、何れも画像解析ソフト ImageJ により行った。超音波画像の解析では、内部エコーについては腫瘍内の 3～5 箇所に関心領域（region of interest; ROI）から内部エコーレベルの平均値（level of internal echoes; L-IE）と皮下脂肪組織のエコーレベル（fat）との比 IE/fat を算出し、後方エコーについては腫瘤後方の大胸筋の深さにおけるエコーレベル（posterior echoes; PE）と腫瘤外側のエコーレベル（posterior echoes-external; PEE）の比 PE/PEE を求めた。病理組織学的解析には、超音波画像に合致する病理組織切片を作製し、間質、癌細胞、粘液を判別するために、HE 染色、Azan-Mallory 染色と、抗 cytokeratin（clone MNF 116）の免疫組織化学的検索を行った。各染色標本は浜松ホトニクス社製 NanoZoomer を用いてバーチャルスライドに変換し、そのデジタル画像を JPEG 形式で抽出し、病理組織画像として用いた。その画像のうち、HE 染色から腫瘍の面積を、

Azan-Mallory 染色から腫瘍内の間質の面積を、MNF116 免疫組織化学から癌巢の面積を各々測定し、腫瘍に対する各成分の比率（%）を算出した。内部エコーの視覚的評価で判定された等エコー群（7 例）と低エコー群（4 例）の二群間での IE/fat の統計学的評価は Welch の t 検定により検討した。視覚的評価の後方エコーについては全例増強していたことから、PE/PEE が 1 以上のものを抽出した。また L-IE と腫瘍内の粘液、間質、癌巢の各成分比率についての相関については Spearman の順位相関係数の検定を用いて各々検討した。何れも Statcel 2 を用い、p 値 0.05 未満を統計学的有意差ありとした。

結果は以下のとおりである。内部エコーの視覚的評価では、等エコーが 7 例（63.6%）、低エコーが 4 例（36.4%）で、IE/fat はそれぞれ 0.83～1.23（0.98）、0.62～0.88（0.74）であり、両群間に有意差を認めた（p=0.018）。後方エコーは視覚的評価では全例増強し、定量的評価でも PE/PEE も全例 1.21 以上と同様の結果を示した。内部エコーの視覚的評価では、全ての症例において高い内部エコーを呈し、「低エコー」と判定した症例でも他の浸潤癌に比し高いエコーレベルを示していた。腫瘤の境界については、全例圧排性発育パターンを示していた。BI-RADS の分類では 11 例の症例のうち 10 例が不整形であり、1 例のみ楕円形であり、不整形 10 例のうち 8 例が分葉形で 2 例が多角形であった。L-IE と腫瘍内各成分（粘液、間質、癌巢）比率との間の相関係数は、粘液 -0.33（p=0.30）、間質 0.32（p=0.31）、癌巢 0.15（p=0.62）で何れも有意な相関はなかったが、L-IE の上昇に伴って間質の比率が増加し、粘液の比率は低下する傾向を認めた。顕微鏡像では、多くの症例は細い線維性間質を持ち、豊富な粘液湖内に僅かに癌巢が浮遊するように存在していた。この相関値から外れた 3 症例を組織学的に検討すると、少ない間質にも関わらず内部エコーが高い症例には、腫瘍上部に小さな癌巢が集中する例と、間質の量は僅かだが多数の細い線維性間質を伴っている例とがあった。これは粘液と間質や癌巢との間で音響インピーダンスの異なる境界面が多く存在し、そこで反射や散乱が多数起こったことに因るものと考えられた。逆に間質量が豊富で内部エコーが低い症例では、粘液は少量で癌巢が多くを占める腫瘍構造を示しており、豊富で比較的均質な癌細胞集塊のために散乱が軽微であったためと考えられた。以上の結果から、粘液癌の高い内部エコーは、粘液癌がもつ粘液とそれ以外の異なる音響インピーダンスをもつ組織との境界面で生じる反射や散乱に起因するものと考えられる。反射や散乱には単に間質量だけでなく、境界面の数により多数の反射や散乱が生じ、その結果、高い内部エコーを示すものと考えられる。

以上、粘液癌の超音波画像所見と病理組織像との対比から、粘液癌に特徴的な高い内部エコーの要因を検討した。粘液癌の高い内部エコーは、腫瘍内の組織性状を反映した診断上有用な所見であることが明らかになった。